

LA TUBERCULOSIS EN PACIENTES CANDIDATOS O EN TRATAMIENTO CON FÁRMACOS BIOLÓGICOS

Jesús Martínez Cadilla

Servicio de Aparato Digestivo
Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. CHUVI

LO QUE SABEMOS HASTA AHORA

La tuberculosis es una de las infecciones con mayor morbilidad en el mundo y es una causa de mortalidad en países con elevada incidencia.

España es uno de los países de Europa occidental con mayor número de casos, en el 2009 se notificaron 6.131 casos de tuberculosis respiratoria, registrándose 16,6 casos de tuberculosis por cada 100.000 habitantes. Estas cifras hay que considerarlas con reservas ya que se calcula que 1/3 de los casos no se notifican, se estima que la incidencia en España es de 30/100000 habitante.¹

Un tercio de la población mundial, tiene una infección latente tuberculosa (ILT), en la que el *Mycobacterium tuberculosis* persiste durante años sin manifestarse clínicamente, aunque solo entre un 5%-10 % de esta población, desarrollará la enfermedad durante los dos años siguientes tras estar en contacto con el bacilo TBC.

En el 95% de los pacientes que no desarrollan la enfermedad, el *Mycobacterium TB* queda en estado latente dentro un granuloma en los pulmones, y puede reactivarse a lo largo de la vida si existen condiciones que alteren el estado inmune.

El TNF es una citocina que participa en la respuesta inmunológica contra la infección por *M. tuberculosis* y otras bacterias intracelulares, entre otras funciones, inicia y mantiene la formación del granuloma tuberculoso, que acantona a la micobacteria y con ello evita el desarrollo de la enfermedad tuberculosa.

Con los fármacos anti TNF bloqueamos esta citocina y con ello el efecto protector del granuloma, que

deja de realizar su función y permite la aparición de la enfermedad activa tuberculosa.

En la época previa a la introducción de los biológicos, se objetiva un mayor riesgo de TBC en los pacientes con E.I.I si los comparamos con la población general, sobre todo a expensas de los fármacos inmunosupresores utilizados en estos pacientes.²

Aunque en general, el uso de fármacos anti TNF se considera seguro, presentan efectos secundarios. Entre ellos es conocido el aumento de las infecciones oportunistas, particularmente la tuberculosis, que suele ser una reactivación de una infección latente.

La mayoría de los pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal (E.I.I) , en algún momento de su vida tendrán factores de riesgo que propicien que el *mycobacterium TB* se reactive , como son el uso de fármacos anti TNF, el tratamiento con prednisona o equivalente a dosis mayores o iguales de 15 mg durante más un mes, el hábito tabáquico, la malnutrición (BMI < de 20) o la inmunodepresión.³

Más de un tercio de los pacientes con E.I.I, necesitarán a lo largo de su vida inmunosupresores o fármacos anti TNF para controlar la actividad de la enfermedad. En España más de un 10% de los pacientes con E.I.I que son candidatos a fármacos biológicos tienen ILTB, por ello, nos encontramos con una importante población con elevado riesgo de reactivación TBC tras comenzar el tratamiento anti TNF.⁴

La repercusión inicial de los fármacos anti TNF sobre el aumento de TBC, puso en alerta a gastroenterólogos y reumatólogos, cuando aparecieron los

primeros casos de TBC en pacientes tratados con infliximab a finales del año 2000. En 2001 se publica en The New England of Medicine una revisión de 70 casos de TB en pacientes tratados con Infliximab.

Del trabajo de Kean y otros autores posteriores, se observa que la TBC en pacientes en tratamiento con fármacos biológicos, se desarrolla en un 98% de los pacientes como resultado de la reactivación de una infección latente y de manera precoz, ya que como media la infección aparece dentro de las 12 primeras semanas del inicio del tratamiento. La localización de la enfermedad suele ser extrapulmonar en más de la mitad de los casos y no es infrecuente (24%) que se desarrolle una enfermedad diseminada.⁵

Durante los primeros años de la terapia biológica, se objetivó que la TBC era la infección oportunista más frecuente asociada con el IFX, en una reciente revisión, la infección oportunista más frecuente asociada a biológicos son las de la piel.⁶

Tras los primeros casos de tuberculosis en pacientes tratados con infliximab en España GETECCU y en otros países las distintas sociedades implicadas fueron desarrollando documentos de recomendaciones con el objetivo de disminuir los casos de TB en pacientes candidatos a ser tratados con anti TNF.^{7, 34, 35}

La incidencia de TBC varía entre los distintos países y esto se refleja en el número de casos de TBC secundaria a tratamientos con biológicos (presentan similar incidencia infliximab y adalimumab), así tenemos estudios de pacientes con E.I.I en tratamiento con infliximab en los que no se registra ningún caso de TBC.⁸

El haber incluido en la práctica clínica el cribado, tanto de TB latente como de enfermedad TBC, ha permitido reducir la incidencia de esta infección en los candidatos a fármacos biológicos, así como evitar la transmisión de la enfermedad. Los datos de BIOBADASER y estudios posteriores muestran el impacto de las recomendaciones para reducir la

TBC, la eficacia en la disminución de la reactivación TBC se sitúa entre un 78%- 90%.⁹

Por lo tanto, conocemos el mecanismo por el que los fármacos biológicos pueden reactivar la infección tuberculosa latente y sabemos que existe una población importante de pacientes con E.I.I con riesgo de reactivación. La siguiente cuestión es cómo identificar a estos pacientes.

La infección tuberculosa latente (ILTB), se define como una infección por mycobacterium Tuberculosis que se manifiesta por la positividad en la PPD o IGRA sin evidencia de tuberculosis activa incluyendo síntomas, cambios radiográficos o microbiológicos que evidencien replicación de mycobacterium TB.¹⁰

La ILTB es un proceso asintomático, su diagnóstico se basa en la historia clínica, la radiografía de tórax y las pruebas indirectas de la existencia del Mycobacterium tuberculosis en estado latente, dentro de los granulomas pulmonares, nadie ha demostrado la presencia del M. tuberculosis en la enfermedad latente tuberculosa.¹¹

En la historia clínica, buscaremos datos sobre episodios previos de TBC y si se completó el tratamiento, si se realizó quimioprofilaxis, factores de riesgo de contacto con personas con TB o con PPD positiva, viajes a zonas endémicas con alta prevalencia de TB o vacunación previa con BCG.

La Rx de Tórax, sigue teniendo importancia como método diagnóstico, ya que nos permite identificar imágenes sospechosas de TBC antigua o infección activa.

Para investigar la ILTB tenemos dos pruebas, que ponen de manifiesto el estado de hipersensibilidad del paciente frente al contacto previo con las proteínas del M. tuberculosis, la PPD y los IGRA (Interferon Gamma Release Assay).

A nivel internacional existe una gran variabilidad en cuanto a la preferencia de utilización de estos dos test: en USA todos los pacientes se realizan de

rutina la PPD y no los IGRA, en Suiza todos los pacientes realizan el screening con los IGRA y no la PPD, en Alemania se aconseja la PPD sólo si existe una alta sospecha epidemiológica de TBC y los IGRA son negativos.¹²

El test más antiguo y en la actualidad de elección como screening, es la prueba de la Tuberculina o PPD, que es un concentrado de proteínas derivadas de Mycobacterium TBC inactivo, su medición nos indica la probabilidad en el paciente de desarrollar la enfermedad a lo largo de los años.

La PPD tiene varias limitaciones: precisa de un entrenamiento para su administración y lectura, ya que es una prueba cutánea en la que se mide el grado de induración, tras la inyección intradérmica del concentrado de proteínas a las 48-72 horas. Presenta una menor sensibilidad en los pacientes desnutridos, con anergia o en situaciones de inmunodeficiencia, lo que provoca falsos negativos. También tiene una baja especificidad, debido a la vacunación previa con BCG o por la reactividad cruzada con otras micobacterias no tuberculosas del medio.

En los pacientes inmunodeprimidos la PPD puede dar falsos negativos, para evitar estas lecturas erróneas, se plantea por una parte realizar el test de PPD en dos tiempos (administrar una segunda dosis igual de PPD una semana después para aprovechar el efecto empuje –booster- de la primera prueba) y por otra rebajar el punto de corte en el que se considera positivo, a partir de PPD 5 mm o incluso cualquier diámetro de induración en inmunodeprimidos, aunque esto último no está consensuado.¹³

En dos trabajos encontraron que en aquellos pacientes que previamente tenían una PPD negativa, la realización del booster consiguió positivizar la PPD, y con ello incrementar el diagnóstico de TBC latente, entre un 8% y un 14%.^{14, 15}

Además, en pacientes que siguen tratamiento con inmunosupresores, corticoides o ambos, se hace necesario realizar la PPD con booster. Uno de los

hechos que explica nuevos casos de TBC, a pesar de las recomendaciones establecidas, es la no realización sistemática del booster.¹⁵

A partir del 2001 se implementan nuevas técnicas en el diagnóstico de la infección TBC, que se denominan IGRA (Interferon Gamma Release Assays), estas se realizan en sangre periférica y están basadas en la medición de la respuesta inmune celular específica de las células T sensibilizadas por el contacto con el Mycobacterium TBC. Estas células al reencontrarse con los antígenos del Mycobacterium TB producen interferon gamma, la cuantificación de este interferon, nos informa si hubo contacto previo con el M. tuberculosis.

Existen dos formas comerciales de esta técnica Quantiferon TB Gold que mide la liberación de interferón gamma por técnicas de ELISA y el T SPOT-TB que mide las células T específicas que secretan IFN gamma. Existen trabajos que muestran que la TSPOT-TB no se ve influenciada por las situaciones de inmunodepresión e incluso un resultado indeterminado puede informar sobre la situación de anergia de un paciente.¹⁶

La razón por la que los IGRA son más específicos que la PPD en discriminar la infección latente en los pacientes vacunados y de los infectados por otras micobacterias, es que se utilizan antígenos específicos del M. tuberculosis ausentes tanto en la vacuna BCG como en la mayoría de las micobacterias, esta especificidad no es total, ya que comparte antígenos con M. marinum, M. Szulgai, M. Kansasii.

Los IGRA se pueden repetir inmediatamente sin el riesgo de estimulación de la inmunidad con lo que se evita el efecto booster, son test objetivos al no precisar entrenamiento para su lectura como la PPD y se elimina la consulta de lectura, y con ello la posible pérdida de pacientes que no acuden.

El mayor inconveniente de esta prueba está en el coste económico, pero se acepta que en países de elevada prevalencia es una prueba coste efectiva.

En los pacientes inmunodeprimidos los resultados discordantes entre los IGRA y la PPD, plantean incertidumbre en cuando a la actitud terapéutica a tomar, así hasta que no haya más datos sobre el valor predictivo de los IGRA a partir del seguimiento longitudinal y prospectivo en estos pacientes, la PPD debe de determinar la actuación terapéutica en todos los casos.¹⁷

En relación a la utilidad de los IGRA para el diagnóstico de la TB activa, el patrón oro sigue siendo la confirmación microbiológica del M. tuberculosis, en este contexto la utilidad en la práctica clínica sería para excluir enfermedad activa en las formas de TB extrapulmonar o TB pulmonares no bacilíferas, sin perder de vista que hasta 1/3 de los pacientes con TB confirmada pueden presentar un IGRA negativo.¹⁸

Es importante destacar que ninguna de las dos pruebas, ni los IGRA ni la PPD, pueden distinguir una infección latente TB de una enfermedad activa, una positividad en cualquiera de los dos métodos de cribado requiere descartar clínicamente enfermedad activa.

Conocemos el impacto que han tenido las recomendaciones establecidas por las distintas sociedades médicas, para reducir el número de casos de TBC relacionados con el uso de fármacos biológicos, pero todavía aparecen nuevos casos, no existe una sola causa. Entre ellas están las limitaciones de las pruebas de screening, en pacientes con inmunodepresión o anergia y la falta de cumplimiento de las recomendaciones. Otra causa conocida es el hecho que la quimioprofilaxis con INH no otorga una protección completa (la eficacia de la isoniácida varía en los distintos estudios entre un 25-92%), sin perder de vista la posibilidad de reinfección exógena (en el trabajo inicial de Keane suponía un 3% de las TBC) o la falta adherencia a los tratamientos de quimioprofilaxis o anti TBC.

El fármaco más utilizado en la quimioprofilaxis es la isoniazida (INH), con dosis de 300 mg al día, se aconseja para maximizar su eficacia los regímenes

de 9 meses, aunque es conocido que reduce la adherencia al tratamiento ya que no hay que desdeñar que se está tratando una enfermedad asintomática.

El tratamiento de la infección activa se basa en la terapia estándar, no hay evidencias que este tipo de pacientes necesiten prolongar la duración del tratamiento, existe la posibilidad de aparición de las formas multirresistentes y de una respuesta paradójica con empeoramiento de la clínica respiratoria tras comenzar el tratamiento anti TBC.

RESUMIENDO LO COMENTADO HASTA AHORA:

Sigue vigente el esquema de Hª clínica + Rx de Tórax + PPD con booster en el screening de la infección latente tuberculosa. El test con IGRA tendría un su papel en aquellos pacientes con PPD negativa e inmunodeprimidos. La otra indicación de los IGRA sería en aquellos pacientes vacunados con BCG que presentan PPD positiva.

Screening de la tuberculosis latente *

SITUACIONES EN LAS QUE LA PPD y B ES SUFICIENTE	
A- PPD y B negativa en inmunocompetente →	NO INFECTADO
B- PPD y B positiva en no vacunado con BCG →	INFECTADO
SITUACIONES EN LAS QUE LA PPD y B SE COMPLEMENTAN CON IGRAS	
A- PPD y B negativa en inmunodeprimido →	RIESGO DE FALSO NEGATIVO
B- PPD y B positivo en vacunado BCG →	RIESGO DE FALSO POSITIVO

PPD y B: PPD con la realización de Booster.
 (*)Además de Hª clínica y Rx Tórax

LO QUE NOS QUEDA POR AVANZAR

Los retos del futuro, son por una parte identificar mejor aquellos pacientes con infección tuberculosa latente y por lo tanto candidatos a tratamiento con quimioprofilaxis. Para ello nos enfrentamos con unas particularidades en un grupo de enfermos de E.I.I como son la anergia, la malnutrición y la inmunodepresión, que disminuyen la fiabilidad de las pruebas de las que disponemos actualmente.

Por otra parte necesitamos conocer con futuros estudios el riesgo real de reactivación de TBC al

reiniciar el biológico tras una infección tuberculosa durante el tratamiento con anti TNF y por último el mantener el cumplimiento a lo largo del tiempo las recomendaciones establecidas para disminuir la incidencia de TBC.

Cada vez son más los trabajos sobre el papel de los IGRA en el screening de la TBC latente, pero todavía existen lagunas sobre el lugar que ocupan estas técnicas en los pacientes candidatos a tratamiento con fármacos biológicos, y sobre todo si presentan inmunodepresión. Más aún, se plantea si los IGRA podrían sustituir a la PPD en un futuro o son pruebas complementarias.

Un reciente estudio, en la que se valora la rentabilidad del Quanti-Feron TB Gold Testing en el screening de la TBC latente en pacientes con E.I.I, encuentran que el uso de inmunosupresores no influye en los resultados de este IGRA, entre los pacientes con IGRA negativo encontraron un caso con PPD negativo que desarrolló una reactivación de la TBC, ante este dato llaman la atención sobre las limitaciones de ambos test en los pacientes inmunodeprimidos.¹⁹

En otro trabajo, compara el QFT-G-IT con la PPD en pacientes con E.I.I en los resultados encontraron una pobre concordancia entre IGRA y la PPD, así como la influencia negativa de los inmunosupresores y la vacunación con BCG sobre la PPD, al contrario que con el QTF-G-IT. Concluyen los autores que el QTF-G-IT es el método de elección para descartar la TBC en pacientes inmunodeprimidos.²⁰

Los IGRA muestran alta especificidad comparada con la PPD, especialmente en pacientes vacunados con BCG, quedan por establecer los valores predictivos positivos y negativos en pacientes inmunodeprimidos.²¹

Uno de los problemas que plantea el uso de los IGRA en pacientes inmunodeprimidos, son los resultados indeterminados (entre 2-12%), así en aquellos pacientes con sospecha elevada de infección y con inmunodepresión estaría indicado realizar los dos métodos IGRA y PPD.²²

Para obtener unos resultados con fiabilidad se hace necesario plantear el screening de TBC a los pacientes de E.I.I de manera precoz, esta es la conclusión de otro trabajo en el que encuentran un elevado número de resultados indeterminados con QFT-G-IT y con un aumento importante de resultados PPD negativos durante el tratamiento con prednisolona.²³

La hipoalbuminemia, la linfopenia y el doble tratamiento con inmunomoduladores, han sido recientemente implicados en el aumento de resultados indeterminados cuando utilizamos los IGRA como test de screening para la TBC latente en los pacientes con E.I.I.²⁴

Los pacientes con E.I.I muestran elevada incidencia de anergia, sobre todo, en pacientes en tratamiento con corticoides e inmunosupresores, esto interfiere negativamente en los resultados de la PPD y por ello los IGRA pueden tener un papel complementario.²⁵

Entre los dos test utilizados para el screening de la ILTB, en ocasiones se genera incertidumbre con los resultados, como es el caso de no concordancia entre IGRA y PPD. Así cuando un método IGRA resulta débilmente positivo y la PPD negativa, es necesario ser cauto en la interpretación ya que la respuesta de las células T (base de detección de los IGRA) varía con el tiempo, en la misma persona y entre personas, por lo que un resultado débilmente positivo puede fluctuar en el tiempo.²⁶

La utilidad futura de los IGRA en la determinación de la TB latente, estará en conocer cuál es el valor pronóstico de que un paciente con resultado positivo desarrolle en un futuro la enfermedad tuberculosa, este valor pronóstico es conocido para la PPD. Un resultado positivo en la PPD de un contacto con un paciente con tuberculosis, tiene una probabilidad aproximada de desarrollar enfermedad tuberculosa de un 10% durante su vida, este riesgo aumenta en el caso de presentar un proceso inmunodepresor.²⁷

De los IGRA quedan aspectos aún por clarificar, como cual es el punto de corte en el cual considerar positiva la prueba (existen valores recomendados), cómo interpretar la discordancia entre los dos IGRA comercializados, cual es el valor de los IGRA tras realizar un tratamiento para la enfermedad activa, cual es la interpretación de los resultados indeterminados, cual es la utilidad de los IGRA durante el tratamiento con anti TNF.

El riesgo en los pacientes a los que se les readministra un fármaco anti-TNF tras el diagnóstico de una infección TB, es la exacerbación o la recidiva de la enfermedad tuberculosa. En este contexto las dos cuestiones fundamentales en relación al biológico son por una parte saber si es segura su reintroducción y por otra parte conocer el momento idóneo para reiniciarlo, teniendo en cuenta que muchos pacientes precisan el anti TNF para mantener estable la E.I.I.

Existen pocos estudios sobre la seguridad a la hora de reiniciar un biológico tras una TBC, los publicados tanto en pacientes TBC en relación con tratamiento con anti TNF como en pacientes con profunda inmunodepresión como HIV con disminución de los CD4 y tuberculosis, no muestran una peor evolución, siempre que se complete el tratamiento tuberculostático.^{28, 29, 30}

Se teoriza sobre un efecto sinérgico entre los dos fármacos, de una parte el anti TNF, que interfiere la formación del granuloma y evitaría que se acantone el M. tuberculosis y de otra el tratamiento anti TBC que eliminaría la micobacteria.³²

Es necesario insistir que, aunque la mayoría de la TBC en relación con anti TNF se desarrollan durante los primeros meses del tratamiento, esta puede desarrollarse más tarde "late TBC" (tanto reactivación de TB latente como una reinfección exógena), por lo tanto este es otro punto para avanzar en el futuro en cuanto a tener en cuenta la TBC como posibilidad durante el tratamiento con biológicos o hasta un año después.^{33, 34}

¿CUÁNDO INTRODUCIR / REINTRODUCIR EL BIOLÓGICO?

Tras diagnosticar un proceso tuberculoso, tanto latente como activo, en un paciente con E.I.I que precisa tratamiento biológico, se nos plantea la decisión de buscar el momento adecuado en el que reintroducir el anti TNF sin que ello suponga riesgo de recidiva TBC.

En no pocas ocasiones, necesitamos reintroducir el biológico, por el riesgo de un brote en su enfermedad de base al suspender el anti TNF, sin que se haya completado el tratamiento anti TBC.

Entre estas dos necesidades tenemos que decidir, las guías actuales establecen recomendaciones que su mayoría son con grado D.^{35, 36, 37}

Cuando realizamos el diagnóstico de Tuberculosis latente previo al comienzo con un fármaco biológico: las recomendaciones no son unánimes, la mayoría aconseja completar el tratamiento con INH durante 9 meses y posteriormente iniciar el biológico, este se puede adelantar tras 3-4 semanas de tratamiento con la quimioprofilaxis. La British Thoracic Society en aquellos pacientes con radiografía de tórax normal (con una recomendación de grado D) establece que es posible iniciar a la vez quimioprofilaxis y anti TNF.

En aquellos pacientes con TBC activa diagnosticada antes de iniciar el tratamiento con biológicos: la recomendación es iniciar el tratamiento anti tuberculoso estándar hasta completarlo, si no fuese posible completar el tratamiento esperar al menos 2 meses antes de reiniciar el biológico, tiempo necesario para valorar la aparición de resistencias, la tolerancia a estos fármacos por parte del paciente y evidenciar la respuesta al tratamiento anti TBC.

Si la TBC activa aparece durante el tratamiento con biológicos: lo ideal es completar el tratamiento anti TBC, si ello no es posible, esperar al menos 2 meses para reiniciar el biológico tras

comenzar el tratamiento anti TBC, pero puede existir el riesgo que la suspensión del biológico cause un deterioro general del paciente que empeore la evolución de la TBC por lo que en estos casos la British Thoracic Society en sus guías aconseja iniciar el tratamiento anti TBC y seguir con el fármaco biológico.

Hay que recordar que, cuando la TBC aparece durante el tratamiento con anti TNF, esta tiene una mortalidad del 13%, no siempre la clínica facilita un diagnóstico precoz ya que hasta un 57% es extrapulmonar. Todo ello hace difícil decidir una actitud común para todos los pacientes a la hora de cuando reintroducir el biológico, la decisión habrá que individualizarla y valorar conjuntamente con el neumólogo o internista que trate la TBC.

Si nos encontramos con un paciente con antecedentes de TBC adecuadamente tratada: los biológicos se pueden iniciar. Los controles en este grupo de pacientes serán cada tres meses, para poder detectar clínica respiratoria, febril o de síndrome general sospechosa de TBC y tendríamos que solicitar en este caso de sospecha pruebas radiológicas (TAC torácico-Rx tórax) y estudios microbiológicos.

Si por el contrario un paciente con antecedentes de TBC existen indicios de tratamiento inadecuado: tras descartar TBC activa, se aconseja realizar quimioprofilaxis antes de comenzar el biológico, ya que el riesgo de reactivación de su proceso tuberculoso es mayor que el de la población general.

Por último, durante el tratamiento de la enfermedad activa TBC pueden aparecer formas multirresistentes o presentar el paciente con una respuesta paradójica con empeoramiento de la clínica respiratoria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Instituto de Salud Carlos III. Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Febero 2011.
2. Aberra FN, Stettler N, Brensinger C. et al. Risk for active tuberculosis in inflammatory bowel disease patients. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007 Sep;5(9):1070-5.
3. Lobue P, Menzies D. Treatment of latent tuberculosis infection: An update. Respirology. 2010;15,603-622.
4. Zabana Y, Domènech E, San Román AL, et al. Tuberculosis chemoprophylaxis requirements and safety in inflammatory bowel disease patients prior to anti-TNF therapy. Inflamm Bowel Dis. 2008 Oct;14(10):1387-91.
5. Keane J, Gershon S, Wise R, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha neutralizing agent. N Engl J Med. 2001;345:1098-1104.
6. Pérez-Sola MJ, Torre-Cisneros J, Pérez-Zafrilla B. et al. Infections in patients treated with tumor necrosis factor antagonists: incidence, etiology and mortality in the BIOBADASER registry. Med Clin (Barc). 2011 Apr 21. [Epub ahead of print.
7. Obrador A, López San Román A, Muñoz P, et al. Consensus guideline on tuberculosis and treatment of inflammatory bowel disease with infliximab. Spanish Working Group on Crohn Disease and Ulcerative Colitis]. Gastroenterol Hepatol. 2003 Jan;26(1): 29-33.
8. Colombel JF, Loftus EV Jr, Tremaine WJ. et al. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo clinic experience in 500 patients. Gastroenterology. 2004 Jan;126(1):19-31.
9. Carmona L, Gómez-Reino JJ, Rodríguez-Valverde V. et al. BIOBADASER Group. Effectiveness of re-

commendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum.* 2005 Jun;52(6):1766-72

10. Mack U, Migliori GB, Sester , et al. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to *M. tuberculosis*? A TBNET consensus statement. *Eur Respir J.* 2009 May;33(5):956-73.
11. Orme M. The latent tuberculosis bacillus (I'll let you know if I ever meet one). *Int J Tuberc Lung Dis.* 2001 Jul;5(7):589-93.
12. Solovic I, Sester M, Gomez-Reino JJ . et al. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J.* 2010 Nov;36(5):1185-206.
13. González-Martín J, García-García JM, Anibarro L. et al. Consensus document on the diagnosis, treatment and prevention of tuberculosis]. *Arch Bronconeumol.* 2010 May;46(5):255-74.
14. Zabana Y, Domènech E, San Román AL. et al. Tuberculous chemoprophylaxis requirements and safety in inflammatory bowel disease patients prior to anti-TNF therapy. *Inflamm Bowel Dis.* 2008 Oct;14(10):1387-91.
15. Gómez-Reino JJ, Carmona L, Angel Descalzo M; et al. Biobadaser Group. Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection. *Arthritis Rheum.* 2007 Jun 15;57(5):756-61.
16. Piana F, Ruffo Codecasa L, Baldan R . et al. Use of T-SPOT.TB in latent tuberculosis infection diagnosis in general and immunosuppressed populations. *New Microbiol.* 2007 Jul;30(3):286-90.
17. Cardona PJ. Should an immunosuppressed patient with a positive TIGRA test and a negative PPD test be treated?. *Med Clin (Barc)* 2008 May 31;130(20):776-7.
18. Dewan PK, Grinsdale J, Kawamura LM. et al. Low sensitivity of a whole-blood interferon-gamma release assay for detection of active tuberculosis. *lin Infect Dis.* 2007 Jan 1;44(1):69-73.
19. Qumseya BJ, Ananthkrishnan AN, Skaros S. et al. QuantiFERON TB gold testing for tuberculosis screening in an inflammatory bowel disease cohort in the United States. *Inflamm Bowel Dis.* 2011 Jan;17(1):77-83.
20. Schoepfer AM, Flogerzi B, Fallegger S . et al. Comparison of interferon-gamma release assay versus tuberculin skin test for tuberculosis screening in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2008 Nov;103(11):2799-806.
21. Diel R, Goletti D, Ferrara G, Bothamley G. et al. Interferon- γ release assays for the diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2011 Jan;37(1):88-99.
22. Matulis G, Jüni P, Villiger PM. et al. Detection of latent tuberculosis in immunosuppressed patients with autoimmune diseases: performance of a *Mycobacterium tuberculosis* antigen-specific interferon gamma assay. *Ann Rheum Dis.* 2008 Jan;67(1):84-90
23. B elard E, Semb S, Ruhwald M . et al. Prednisolone treatment affects the performance of the QuantiFERON gold in-tube test and the tuberculin skin test in patients with autoimmune disorders screened for latent tuberculosis infection. *Inflamm Bowel Dis.* 2011 Feb 11.
24. Papay P, Eser A, Winkler S. et al. Predictors of indeterminate IFN- γ release assay in screening for latent TB in inflammatory bowel diseases. *Eur J Clin Invest.* 2011 Mar 17.
25. Mow WS, Abreu-Martin MT, Papadakis KA. et al. High incidence of anergy in inflammatory bowel disease patients limits the usefulness of PPD

- screening before infliximab therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004 Apr;2(4):309-13
26. Veerapathran A, Joshi R, Goswami K, Dogra S. et al. T-cell assays for tuberculosis infection: deriving cut-offs for conversions using reproducibility data. *PLoS One*. 2008 Mar 26;3(3):e1850.
 27. Morán-Mendoza O, Marion SA, Elwood K. et al. Tuberculin skin test size and risk of tuberculosis development: a large population-based study in contacts. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007 Sep.
 28. Denis B, Lefort A, Flipo RM. et al. Long-term follow-up of patients with tuberculosis as a complication of tumour necrosis factor (TNF)-alpha antagonist therapy: safe re-initiation of TNF-alpha blockers after appropriate anti-tuberculous treatment. *Clin Microbiol Infect*. 2008 Feb;14(2):183-6.
 29. Aslanidis S, Pырpasopoulou A, Douma S, et al. Is it safe to readminister tumor necrosis factor alpha antagonists following tuberculosis flare? *Arthritis Rheum*. 2008 Jan;58(1):327-8.
 30. Pozniak AL, Miller R, Ormerod LP . et al. The treatment of tuberculosis in HIV-infected persons. *AIDS*. 1999 Mar 11;13(4):435-45.
 31. Wallis RS. Reconsidering adjuvant immunotherapy for tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2005 Jul 15;41(2):201-8
 32. Molenaar ET, Bultink IE, Dijkmans BA. et al. Development of fatal tuberculosis in a patient with rheumatoid arthritis after three years of treatment with infliximab: comment on the article by Wolfe et al. *Arthritis Rheum*. 2005 Apr;52(4):1334-6.
 33. Sellas A, Beltran E, Leon Y. et al. Late tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis and anti-TNF α therapy: four cases in a single center [abstract]. *Arthritis Rheum* 2007;
 34. Rahier JF, Ben-Horin S, Chowers Y. et al. European evidence-based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2009 Jun;3(2):47-91.
 35. BTS recommendations for assessing risk and for managing Mycobacterium tuberculosis infection and disease in patients due to start anti-TNF-alpha treatment. *British Thoracic Society Standards of Care Committee. Thorax*. 2005 Oct;60(10):800-5.
 36. Theis VS, Rhodes JM. Review article: minimizing tuberculosis during anti-tumour necrosis factor-alpha treatment of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008 Jan 1;27(1):19-30.